

## ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ, ОСНОВАННАЯ НА БЛОКИРОВКЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ КОНТРОЛЬНЫХ «ТОЧЕК» («ЧЕКПОЙНТОВ»)

Боголюбова А.В.<sup>1,2</sup>, Ефимов Г.А.<sup>1,3</sup>, Друцкая М.С.<sup>1</sup>, Недоспасов С.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Иммунологические контрольные «точки» (ИКТ, англ. Immunological checkpoints) – это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях. Опухолевые клетки могут использовать такие контрольные точки для предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов, таким образом, приобретая устойчивость к действию иммунной системы. Одним из перспективных методов иммунотерапии опухолей является блокировка ингибирующего сигнала, передающегося через иммунологические контрольные точки, приводящая к реактивации противоопухолевого иммунного ответа. Поскольку большая часть контрольных точек функционирует за счет взаимодействий лиганд-рецептор, одна из стратегий современной противоопухолевой терапии основана на создании терапевтических моноклональных антител, блокирующих лиганд или рецептор, а также растворимых рекомбинантных рецепторов, которые могли бы конкурировать за лиганд и таким образом модулировать передачу сигнала. В последние годы в этом направлении иммунотерапии опухолей получены впечатляющие успехи, однако потенциальной платой за вмешательство в естественные супрессорные механизмы является развитие аутоиммунных реакций.

**Ключевые слова:** рак, иммунотерапия, иммунологические контрольные точки, провоспалительные цитокины, моноклональные антитела, иммунология

## CANCER IMMUNOTHERAPY BASED ON THE BLOCKADE OF IMMUNE CHECKPOINTS

Bogolyubova A.V.<sup>a,b</sup>, Efimov G.A.<sup>a,c</sup>, Drutskaya M.S.<sup>a</sup>, Nedospasov S.A.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Immune checkpoints represent the system of inhibitory mechanisms regulating the activation of the immune response, preventing the autoimmune processes and modulating the immune response by decreasing

### Адрес для переписки:

Боголюбова Аполлинария Васильевна  
ФГБУН «Институт молекулярной биологии  
им. В.А. Энгельгардта» РАН  
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32.  
Тел.: 8 (499) 135-99-64.  
Факс: 8 (499) 135-14-05.  
E-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com

### Address for correspondence:

Bogolyubova Apollinariya V.  
Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy  
of Sciences  
119991, Russian Federation, Moscow, Vavilov str., 32.  
Phone: 7 (499) 135-99-64.  
Fax: 7 (499) 135-14-05.  
E-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com

### Образец цитирования:

А.В. Боголюбова, Г.А. Ефимов, М.С. Друцкая, С.А. Недоспасов,  
«Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке  
иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»»  
// Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 395-406.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406

© Боголюбова А.В. и соавт., 2015

### For citation:

A.V. Bogolyubova, G.A. Efimov, M.S. Drutskaya, S.A. Nedospasov,  
“Cancer immunotherapy based on the blockade of immune  
checkpoints”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 395-406.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-395-406>

the immune cell-mediated damage of tissues and organs. Tumor cells may utilize these checkpoints to prevent the activation of tumor-specific lymphocytes, thereby acquiring resistance against the immune response. The blockade of inhibitory signal that is transduced in immune checkpoints leading to the reactivation of antitumor immune response is a promising method of tumor immunotherapy. Since the majority of immune checkpoints are based on the ligand-receptor interactions, one of contemporary modalities of anti-tumor therapy is based on the development of ligand- or receptor-blocking therapeutic monoclonal antibodies, as well as soluble recombinant receptors capable of competing for a ligand and thereby modulating the signal transduction. In the past few years, this field of tumor immunotherapy experienced an impressive success; however, the potential tradeoff for altering of the natural suppressive mechanisms is the development of the autoimmune reactions.

*Keywords: cancer, immunotherapy, immune checkpoints, proinflammatory cytokines, monoclonal antibody, immunology*

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-25-00160).

## Введение

Согласно концепции иммунного надзора над опухолями в ее современном виде (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки), клетки иммунной системы могут модулировать рост и прогрессию злокачественного новообразования путем развития локального воспаления (прежде всего, клетками врожденной ветви иммунитета), продукцией антител, специфичных к опухоль-ассоциированным антигенам (В-клетки), контактными (НК- и НКТ-клетки), а также антиген-опосредованным (цитотоксические Т-клетки) цитолизом опухолевой клетки. Однако опухолевые клетки способны подавлять направленный против них иммунный ответ двумя способами: во-первых, избегая иммунологического надзора путем уменьшения экспрессии молекул HLA или продукцией неканонических форм этих молекул, а также уменьшая экспрессию опухоль-ассоциированных антигенов на своей поверхности, и, во-вторых, непосредственно блокируя активацию Т-лимфоцитов, вызывая анергию опухоль-специфичных клонов. В последнем случае один из молекулярных механизмов эвазии основан на передаче ингибирующего сигнала от рецепторов CTLA-4 или PD-1 на цитотоксических Т-лимфоцитах.

### **Биология цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4)**

Молекула CTLA-4, так же как и родственная ей молекула CD28, экспрессируется исключительно на Т-лимфоцитах и относится к корецепторам TCR (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки). Гены, кодирующие CTLA-4 и CD28, дуплицировались в ходе эволюции и находятся в непосредственной близости друг от друга на хромосоме 2q33 человека [47] или хромосоме 1 мыши [24]. Продукты обоих генов формируют гомодимеры, которые взаимодействуют с классическими костимуляторными молекулами CD80 и CD86 (B7.1 и B7.2) с различными константами аффинности.

Важно, что CTLA-4 связывается с молекулой CD80 в 16 раз сильнее, нежели CD28, и, таким образом, выигрывает в конкуренции за лиганд при экспрессии на поверхности клетки [45]. Сам CD28 является ключевым активирующим корецептором для TCR, и дополнительный сигнал с него необходим для продуктивной активации Т-клетки при ее взаимодействии с комплексом антигенный пептид-молекула МНС. Без костимуляции Т-клетка способна распознать антиген, но отсутствие амплификации сигнала переводит ее в состояние анергии, т.е. делает неспособной осуществлять эффекторную стадию иммунного ответа [80]. Близкородственный CD28 рецептор CTLA-4 является не активирующим, а ингибирующим, и его главная функция состоит в предупреждении возникновения аутоиммунных реакций и гиперактивации Т-клеток [35]. CTLA-4 эффективно конкурирует с CD28 за костимуляторные лиганды и тем самым модулирует иммунный ответ [48]. Кроме передачи ингибирующего сигнала внутрь Т-клетки (механизм которого не до конца понятен, однако ясно, что этот сигнал является ИТМ-независимым), CTLA-4 может также активно удалять молекулы CD80/CD86 с поверхности антиген-презентирующей клетки путем транс-эндоцитоза [60].

Рецепторы CD28 и CTLA-4 имеют различный профиль экспрессии на поверхности Т-лимфоцитов. Так, CD28 экспрессируется на покоящихся и активированных клетках, тогда как CTLA-4 появляется на поверхности клетки уже после формирования TCR-МНС комплекса при костимуляции CD28-CD80/86 [56], а также конститутивно экспрессируется на поверхности регуляторных Т-клеток [74]. В отличие от CD28, поступающего на поверхность Т-клетки сразу после своего биосинтеза, CTLA-4 присутствует в избытке во многих внутриклеточных структурах (транс-отдел аппарата Гольджи, эндосомы и ли-

зосомы), и лишь небольшая часть белка появляется на поверхности клетки. По-видимому, механизм транспорта CTLA-4 на поверхность клетки является одним из ключевых событий в запуске ингибирующей реакции, однако не все шаги этого процесса достаточно хорошо изучены.

На эффективность транспорта молекулы CTLA-4 на поверхность клетки влияет как концентрация кальция в аппарате Гольджи, так и связывание TCR с МНС [1]. Было показано, что этот процесс контролируется молекулой TRIM [81], 30кДа трансмембранным белком, содержащим тирозинкиназные мотивы на цитоплазматическом конце, которые, по-видимому, способствуют ассоциации комплекса TCR/CD3 [6]. TRIM колокализуется с CTLA-4, находящимся в аппарате Гольджи, однако не обнаруживается рядом с CTLA-4 в эндосомах или на поверхности клетки [81]. Многочисленные эксперименты позволяют утверждать, что TRIM обладает функцией шаперона по отношению к CTLA-4, обеспечивая его перенос из внутренних компартментов клетки на ее поверхность [81]. Поверхностная экспрессия CTLA-4 также обусловлена гуанозин-трифосфатазами (GTPases), ARF-1 и фосфолипидом D (PLD), которые нужны для «отшнуровывания» везикул с CTLA-4 от аппарата Гольджи [2, 15]. Обратная интернализация CTLA-4 регулируется такими молекулами, как AP-1, AP-2 (адаптерные белки клатрина, не путать с транскрипционными факторами) [69] и киназой Rlk. Последняя может фосфорилировать CTLA-4, вызывая связывание его с PI3K и тем самым ингибируя эндоцитоз, опосредованный гетеротетрамерным комплексом AP1/AP2 [70].

Механизмы ингибирующего воздействия CTLA-4 на Т-клетки до сих пор остаются предметом дискуссий. По-видимому, можно выделить два типа подобных воздействий: внеклеточный и внутриклеточный. Внеклеточный включает в себя секрецию растворимой формы CTLA-4, продукцию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), а также вовлечение в иммунный ответ регуляторных Т-клеток [66]. Внутриклеточный же механизм CTLA-4-зависимого ингибирования подразумевает конкуренцию с CD28 за лиганд [42], блокирование экспрессии липидных рафтов [40] и формирования иммунологического синапса [71], а также ассоциацию с фосфатазами и PP2A [33]. Более того, недавно было показано, что на поверхности Т-клетки может происходить опосредованный CTLA-4 транс-эндоцитоз, удаляющий CD80/86 с поверхности антиген-презентирующей клетки [60].

### Биология белка программируемой смерти-1 (PD-1) и его лигандов

Рецептор PD-1 также относится к ИКТ (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки). Он был впервые идентифицирован по увеличению экспрессии на тимоцитах в ответ на проапоптотический стимул [26]. Дальнейшие исследования связали функцию этого рецептора с иммунологической толерантностью. Как и CTLA-4, PD-1 относится к семейству CD28 и имеет 23% гомологии с CTLA-4 по аминокислотной последовательности [52]. Однако, в отличие от CTLA-4, PD-1 имеет известные ITIM и ITSM мотивы в цитоплазматической части молекулы, что объясняет его ингибирующее действие. При антигенной стимуляции PD-1 привлекает тирозин-фосфатазу SHP-2 [51] к мотиву ITSM, в результате чего дефосфорилируются сигнальные молекулы, такие как Syk и PI3K [10]. В отличие от CTLA-4, PD-1 экспрессируется не только на активированных Т-клетках, но и на В-клетках и на клетках миелоидного ряда, что, по-видимому, указывает на более широкий спектр функций в регуляции работы иммунной системы [19]. Было также показано, что передача сигнала через PD-1 в некоторых ситуациях может не только ингибировать действие иммунной системы, но и, напротив, усиливать активацию Т-клеток [18, 79]. Механизм этого действия до сих пор неясен, но, по-видимому, он связан со способностью PD-1 ингибировать IFN $\gamma$ -индуцированную продукцию окиси азота [87].

Известны два лиганда рецептора PD-1: PD-L1 и PD-L2 (B7-H1 и B7-DC соответственно), принадлежащие к семейству B7 [55]. Тканеспецифичность экспрессии этих молекул различна: PD-L1 детектируется на поверхности Т-, В-клеток, макрофагов, дендритных клеток, эндотелиальных клеток сердца,  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, глиальных клеток [34, 67, 83], а PD-L2 экспрессируется лишь на активированных макрофагах и дендритных клетках [25]. Кроме того, экспрессия как PD-L1, так и PD-L2 была обнаружена в опухолевых клетках различного генеза: опухолях яичников [38], почки [76], мозга [84], пищевода [49], немелкоклеточном раке легкого [39] и др. При этом экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках или на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах ассоциирована со снижением общей выживаемости пациентов с опухолью почки [12]. Более того, уровень экспрессии PD-L1 на этих клетках (в особенности на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах) может служить биомаркером для предсказания эффективности иммунотерапии с применением анти-PDL1 моноклональных антител [21].

### Другие ИКТ

Chen и Mellman предложили представить взаимодействие опухоли и иммунной системы в виде так называемого опухолево-иммунологического цикла, в котором каждый из шагов опухолевой прогрессии регулируется теми или иными механизмами иммунитета (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) [11]. Первым шагом цикла является высвобождение опухоль-ассоциированных антигенов, что приводит к презентации их на поверхности антиген-презентирующих клеток, которые далее мигрируют в лимфатические узлы, дренирующие опухолевый очаг, где и происходит активация Т-клеток (шаг 2). Активированные Т-клетки проникают в кровеносные сосуды, по которым путешествуют в опухолевый очаг, инфильтрируют его (шаг 3), распознают опухолевые клетки, несущие на своей поверхности пептиды опухоль-ассоциированных антигенов в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости, и убивают их (шаг 4). «Классические» ИКТ (опосредованные CTLA-4, PD-1) действуют на второй шаг опухолево-иммунологического цикла (активация реактивных Т-клонов), однако существует ряд других молекул, которые можно отнести к ИКТ, ингибирование которых может привести к более эффективному лизису опухолевых клеток.

К ним относится рецептор LAG3, экспрессия которого повышена в регуляторных Т-клетках и в CD8<sup>+</sup>Т-клетках (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки), находящихся в состоянии анергии [7, 28, 50] TIM3 [72], являющийся рецептором галектина 9, ингибирует Т-хелперный ответ первого типа [89]. Как и PD-1, LAG3, TIM3 часто сверхэкспрессированы на поверхности одних и тех же опухолевых клеток, поэтому одним из подходов к иммунотерапии таких опухолей может быть их одновременное блокирование [54]. CD244 (также называемый 2B4) при взаимодействии со своим лигандом CD48 оказывает подавляющее действие на пролиферацию CD8<sup>+</sup>Т-клеток, поэтому его ингибирование также может быть применено для иммунотерапии опухолей, в частности множественной миеломы [27]. Модулирование активности таких молекул, как BTLA, A2aR, и различных KIR-рецепторов также может быть применимо в контексте иммунотерапии злокачественных новообразований человека [54].

Индукцибельный костимуляторный рецептор (ICOS), подобно CTLA-4, начинает экспрессироваться на поверхности Т-клеток при их активации (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки), а также детектируется на регуляторных Т-клетках, играя роль в гомеостазе последних [9]. Его лиганд, ICOSL,

присутствует на поверхности различных антиген-презентирующих клеток, таких как В-клетки, макрофаги и дендритные клетки, причем экспрессия также может быть индуцирована провоспалительными цитокинами, такими как TNF $\alpha$  и IL6, на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Экспрессия ICOS и ICOSL опухолевыми клетками была показана для карциномы толстой кишки, меланомы, острого миелобластного лейкоза и других неоплазий. С одной стороны, повышенная экспрессия ICOS коррелировала с продолжительностью пост-рецидивной выживаемости пациентов [3], а также обратно коррелировала с наличием метастаз в лимфатических узлах и агрессивностью опухоли [32]. С другой же стороны, была показана вовлеченность ICOS-ICOSL сигнального каскада в гомеостаз регуляторных Т-клеток, способствующих прогрессии опухоли [41, 73, 75]. Более того, повышенный уровень экспрессии ICOS на CD4<sup>+</sup>Т-клетках может служить маркером благоприятного прогноза при терапии меланомы ипилимумабом (см. ниже [8]).

B7-H3 и B7-H4 – два лиганда, также являющиеся молекулами ИКТ. Рецепторы для этих лигандов до сих пор не идентифицированы (существует предположение, что B7-H3 связывается с TIGIT-2 [20]). Экспрессия этих молекул наблюдается не только на поверхности иммунных клеток [13] и других клеток организма (остеобластов, фибробластов, эпителиальных клеток и др. для B7-H3 [37]), но и на различных клетках опухолей (рак простаты, яичников, протоковая карцинома молочной железы). Как правило, такая нарушенная экспрессия связана с неблагоприятным прогнозом для пациентов [4, 68, 78, 88]. Основываясь на данных, полученных с применением мышиных моделей, начаты работы по созданию блокирующих агентов против B7-H3 [36] и B7-H4 [16], а также анализ их противоопухолевой активности *in vivo*.

### Применение моноклональных антител для блокировки ИКТ при иммунотерапии опухолей

Первые исследования влияния блокировки CTLA-4 на усиление иммунного ответа были проведены в 1995 году группой М.К. Jenkins. Было показано, что анти-CTLA-4 Fab-фрагменты антител могут значительно усилить антиген-специфическую экспансию Т-клеток в лимфоузле [29]. Годом позже группой J.P. Allison было показано, что как полноразмерные антитела против CTLA-4, так и очищенный Fab-фрагмент ведут к пролиферации Т-клеток, специфичных к суперантигену SEB – энтеротоксину В стафилококка [30]. Основываясь на полученных данных, авто-

ры предположили, что применение блокирующих антител против CTLA-4 может реактивировать антигенспецифический Т-клеточный ответ в опухоли, способствуя ее разрушению.

В ходе доклинических испытаний на мышах Allison с соавторами показали, что блокировка CTLA-4 антителами *in vivo* действительно эффективна при иммунотерапии опухолей [31]. Так, у мышей с высокоиммуногенными опухолями (например, быстрорастущими фибросаркомами A/JCr и Sa1N) после введения терапевтических антител наблюдался значительный противоопухолевый иммунный ответ. Малоиммуногенные опухоли (B16 меланома) не отвечали на такую терапию, однако при ее комбинации с GM-CSF-вакциной опухолевая масса также начинала уменьшаться. Таким образом, было показано, что при наличии предсуществующего противоопухолевого иммунного ответа блокировка CTLA-4 может быть применима в качестве одной из стратегий иммунотерапии. Эти данные позволили начать клинические испытания с использованием двух первых препаратов гуманизированных анти-CTLA-4 антител – ипилимумаба (ipilimumab) и тремелиумаба (tremelimumab).

Первая стадия клинических испытаний ипилимумаба [22] показала не только безопасность этого лекарства, но и выявила яркие клинические эффекты: некроз или значительный CD8<sup>+</sup> лимфоцитарный инфильтрат опухолевой ткани (3/7 и 2/7 пациента с неоперабельной формой метастатической меланомы соответственно), а также снижение/стабилизацию уровня СА-125 (2/2 пациентов с карциномами яичника). Наблюдавшиеся же побочные эффекты (миалгия, артралгия, анорексия, утомление, сухой кашель, появление низкого титра аутоантител в крови больных и др.) были сходны с таковыми при стандартных методах лечения. При комбинации анти-CTLA4 терапии с вакцинацией двумя пептидами из меланомного антигена gp100, полная либо частичная ремиссия наблюдалась у 2/14 пациентов [57].

Эти достаточно яркие эффекты на первой фазе позволили перейти к фазам II и III клинических испытаний ипилимумаба. Так, в третьей фазе испытаний [23] участвовали 676 пациентов с III/IV стадией метастатической меланомы, которые получали ипилимумаб плюс gp100 вакцину (403 пациента), ипилимумаб или gp100 вакцину в монотерапии (137 и 136 пациентов соответственно). Общая выживаемость в группе, получавшей ипилимумаб в качестве монотерапии, была наибольшей (максимальная выживаемость 27,8 месяцев со средней общей выживаемостью 10,1 месяцев);

группа же, получавшая комбинацию препаратов, отвечала на терапию практически на том же уровне (максимум 21,0 месяц, среднее значение – 10,0 месяцев). Более того, в группе пациентов с монотерапией ипилимумабом наблюдалось меньше побочных эффектов по сравнению с другими группами. По результатам клинических испытаний ипилимумаб был разрешен FDA к применению для лечения пациентов с метастатической меланомой, что стало знаменательным событием не только в онкоиммунологии, но и в клинической онкологии.

До сих пор остается без ответа вопрос о том, какой из механизмов действия анти-CTLA-4 – подавление иммуносупрессии активированных Т-лимфоцитов или же деплеция регуляторных Т-клеток – является доминирующим в суммарном эффекте препарата. Последние эксперименты позволяют утверждать, что удаление регуляторных Т-клеток по Fc-зависимому механизму возможно с участием неклассической экспрессирующей FcγRIIIA(CD16) субпопуляции моноцитов [65]. Однако эти данные получены в системе *ex vivo*, поэтому говорить о полном подтверждении этой гипотезы на данный момент преждевременно.

В ходе третьей фазы клинических испытаний [62] тремелиумаб (IgG2 блокирующее CTLA-4 моноклональное антитело) не показал значительного противоопухолевого эффекта по сравнению со стандартной химиотерапией пациентов с прогрессирующей меланомой (средняя общая выживаемость составила 12,6 месяцев против 10,7). Хотя результаты клинических испытаний показали, что продолжительность ответа на лечение значительно выше в случае тремелиумаба (35,8 против 13,7 месяцев при лечении в соответствии со стандартными протоколами химиотерапии), было решено прекратить его дальнейшие испытания, так что на данный момент этот препарат не нашел применения в клинике [63]. Тем не менее, в настоящее время проходят клинические испытания по использованию тремелиумаба в сочетании с другими терапевтическими агентами в лечении неоперабельной злокачественной мезотелиомы, аденокарциномы желудка, немелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи и других злокачественных новообразований различного генеза.

Еще более успешным стало терапевтическое ингибирование PD-1. Первые клинические испытания препарата MDX-1106 [4] (позже получившего название ниволумаб) на основе моноклональных антител против PD-1 были начаты в 2010 году. В первой фазе приняли участие 39 па-

циентов с метастатической меланомой, колоректальным раком, раком простаты, почки или мелкоклеточным раком легких. Уже на первой фазе испытаний препарат не только оказался безопасным, но и вызвал явные противоопухолевые эффекты. Так, после однократного введения препарата у одного пациента наступила полная ремиссия, у 2/39 – частичная ремиссия, еще у 2/39 наблюдалось значительное уменьшение опухолевой массы, которое, однако, было недостаточным, чтобы говорить о ремиссии. Учитывая успех ипилимумаба, дальнейшие клинические испытания проходили по ускоренной программе [5], и в декабре 2014 года [61] препарат ниволумаб был одобрен FDA для лечения меланомы [17], а в марте 2015 года – для лечения метастатического рака легкого [90].

Другой анти-PD-1 препарат, МК-3475 (пембролизумаб), также успешно прошел испытания. В первой фазе испытаний приняли участие 173 пациента, причем у 24% пациентов наблюдался объективный противоопухолевый ответ длительностью от 1,4 до 8,5 месяцев [64]. В результате пембролизумаб в том же 2014 году был одобрен для лечения меланомы [61].

Кроме того, в мае 2014 года была завершена первая фаза клинических испытаний нового блокатора PD-L1, MPDL3280A (позже назван-

ного атезолизумабом) [59]. Результаты оказались ошеломляющими: объективный ответ спустя 6 недель после применения препарата наблюдался у 43% (13/30) пациентов, позитивных по экспрессии PD-L1 в ткани опухоли, и у 11% пациентов, негативных по PD-L1. Более того, у двух пациентов произошла полная регрессия опухолей. В ноябре 2014 г. в журнале Nature была опубликована целая серия статей, посвященных атезолизумабу и его противоопухолевым эффектам. В них, в частности, была показана статистически значимая ( $p = 0,015$ ) ассоциация между экспрессией PD-L1 на поверхности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (но не опухолевых клеток) и ответом на терапию [21]. У отвечающих на терапию пациентов наблюдалось повышенное количество CD8-, PD-1, PD-L1-экспрессирующих клеток на инвазивной границе и внутри опухоли, а также менее широкий репертуар клонов T-клеточных рецепторов опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [80].

#### Побочные эффекты новых методов иммунотерапии опухолей и возможные пути их преодоления

Терапевтическая блокировка ИКТ сопряжена с появлением целого ряда побочных эффектов воспалительной и аутоиммунной природы. Они могут затрагивать практически все органы и ткани человека, однако наиболее часты поражения

**ТАБЛИЦА 1. СПИСОК ОСНОВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, БЛОКИРУЮЩИХ ИКТ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ (TNF, IL-6)**

Название	Коммерческие названия	Мишень	Описание	Ссылки
Ипилимумаб	Yervoy	CTLA-4	человеческое моноклональное антитело IgG1 изотипа	8, 22, 23, 57, 58
Тремелимумаб	–	CTLA-4	человеческое моноклональное антитело IgG2 изотипа	62, 63
Ниволумаб	Opdivo	PD-1	человеческое моноклональное антитело IgG4 изотипа	4, 17, 58, 61, 90
Пембролизумаб	Keytruda	PD-L1	гуманизированное моноклональное антитело IgG4 изотипа	61, 64
Атезолизумаб	–	PD-L1	гуманизированное моноклональное антитело IgG1 изотипа	21, 59, 80
Инфликсимаб	Remicade	TNF	химерное моноклональное антитело IgG1 изотипа	44, 46, 53
Адалимумаб	Humira	TNF	человеческое моноклональное антитело IgG1 изотипа	–
Тоцилизумаб*	Actemra	IL-6R	химерное моноклональное антитело IgG1 изотипа	–

**Примечание.** \* – в данный момент также проводятся клинические испытания гуманизированных антител против IL-6.

кожи, желудочно-кишечного тракта, печени и органов эндокринной системы. Интересно, что процент пациентов с тем или иным симптомом сильно различается при блокировке CTLA-4 (ипилимуаб) и PD-1/PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб).

У примерно 50% пациентов, принимавших ипилимуаб, наблюдали сыпь и раздражение слизистых оболочек [82], в то время как подобные симптомы проявляются лишь у 6,5% пациентов, находящихся на лечении PD-1/PD-L1 блокаторами [77]. Эти побочные эффекты достаточно безобидны и, как правило, снимались препаратами на основе кортикостероидов.

Диарея и колит аутоиммунной природы встречались немного реже (30% и 1-2% для анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 соответственно [23, 77]), однако у значительной части этих пациентов (по данным клинических испытаний, около 1/3) наблюдалась тяжелая форма этих побочных эффектов, требующая серьезного лечения. Так, если стандартная терапия кортикостероидами не приводила к уменьшению симптомов, пациентам рекомендовали применение инфликсимаба (блокатора фактора некроза опухолей, TNF) в расчете 5 мг/кг каждые две недели [44, 46, 53]. Кроме того, могут применяться и другие блокаторы провоспалительных цитокинов, например, тоцилизумаб – блокатор IL-6R или же другой анти-TNF препарат под названием адалимумаб.

Гепатотоксичность встречалась у 10% и 5% пациентов, принимающих анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 препараты соответственно [62, 77, 85]. Как и в случае вышеописанных побочных эффектов, стандартной терапией при ней является введение кортикостероидов. Остальные побочные эффекты, такие как эндокринопатия, воспалительная пневмония, почечная недостаточность и другие, встречались достаточно редко.

Побочные эффекты комбинированной блокировки CTLA-4 (ипилимуаб) и PD-1 (ниволумаб) на данный момент изучены на пациентах с распространенной меланомой [86]. Серьезные побочные эффекты наблюдались у 50% пациентов, находившихся на этом виде иммунотерапии, что значительно выше, чем схожие показатели для монотерапии блокаторами ИКТ. Таким образом, на сегодняшний момент вопрос о способах снятия побочных эффектов такой иммунотерапии стоит особенно остро. В этом контексте идея о применении антицитокиновой терапии в комбинации с блокаторами CTLA-4 и PD-1/PD-L1 выглядит очень привлекательно.

## Заключение

История иммунотерапии опухолей с применением моноклональных антител, блокирующих ИКТ, насчитывает уже более 20 лет. Она началась с открытия и клонирования ингибирующих рецепторов и изучения их сигнальных каскадов. Была сформулирована концепция «механизмов торможения», предотвращающих противоопухолевый иммунный ответ. Эксперименты на мышах позволили проверить эту концепцию *in vivo* и перейти к доклиническим и клиническим испытаниям соответствующих терапевтических антител. И если на доклинические и клинические испытания ипилимуаба, первого такого препарата, ушло около 15 лет, то последующие лекарства успевали пройти этот путь в три раза быстрее, за 5 лет. На мировой фармацевтический рынок поступает все больше и больше подобных лекарств, демонстрирующих многообещающие эффекты на онкологических больных, хотя по-прежнему остаются нерешенными несколько фундаментальных вопросов современной онкологии, ответы на которые позволят существенно расширить возможности подобных блокирующих реагентов [54]. Во-первых, необходимо понять, какие сигнальные каскады в ИКТ оказывают доминантный эффект в той или иной неоплазии. Детальная стратификация опухолей позволила бы более точно определять целевую группу пациентов для каждого конкретного препарата, тем самым увеличивая эффективность лечения. Во-вторых, остается открытым вопрос о разработке стратегий лечения, основанных на комбинации нескольких блокаторов ИКТ, а также других противоопухолевых препаратов. Так, недавно была опубликована статья, которая показала значительное увеличение продолжительности периода без прогрессирования заболевания для пациентов с меланомой при их лечении комбинацией ипилимуаба и ниволумаба [58]. Более того, результаты экспериментов с использованием мышинных моделей позволяют утверждать, что совместное использование блокаторов ИКТ и ингибиторов онкогенов (например, протеинкиназы BRAF) может усиливать противоопухолевый иммунный ответ [14, 43]. Тем не менее, противоопухолевые препараты могут не только усиливать действие блокаторов, но и, наоборот, снижать его. Изучая подобные взаимодействия между препаратами, можно не только создавать оптимальные комбинации их, но и при помощи такого подхода ответить на фундаментальные вопросы современной онкоиммунологии о взаимодействии иммунных и неопластических клеток.

## Список литературы / References

1. Alegre M.L., Noel P.J., Eisfelder B.J., Chuang E., Clark M.R., Reiner S.L., Thompson C.B. Regulation of surface and intracellular expression of CTLA4 on mouse T cells. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 157, no. 11, pp. 4762-4770.
2. Béraud-Dufour S., Balch W. A journey through the exocytic pathway. *J. Cell Sci.*, 2002, Vol. 115, Pt 9, pp. 1779-1780.
3. Bogunovic D.I., O'Neill D.W., Belitskaya-Levy I., Vacic V., Yu Y.L., Adams S., Darvishian F., Berman R., Shapiro R., Pavlick A.C., Lonardi S., Zavadil J., Osman I., Bhardwaj N. Immune profile and mitotic index of metastatic melanoma lesions enhance clinical staging in predicting patient survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2009, Vol. 106, no. 48, pp. 20429-20434.
4. Brahmer J.R. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, no. 19, pp. 3167-3175.
5. Brahmer J.R.I., Tykodi S.S., Chow L.Q., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P., Drake C.G., Camacho L.H., Kauh J., Odunsi K., Pitot H.C., Hamid O., Bhatia S., Martins R., Eaton K., Chen S., Salay T.M., Alaparthy S., Grosso J.F., Korman A.J., Parker S.M., Agrawal S., Goldberg S.M., Pardoll D.M., Gupta A., Wigginton J.M. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 366, no. 26, pp. 2455-2465.
6. Bruyns E. T cell receptor (TCR) interacting molecule (TRIM), a novel disulfide-linked dimer associated with the TCR-CD3-zeta complex, recruits intracellular signaling proteins to the plasma membrane. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 188, no. 3, pp. 561-575.
7. Cai X.F.I., Tao Z., Yan Z.Q., Yang S.L., Gong Y. Molecular cloning, characterisation and tissue-specific expression of human LAG3, a member of the novel Lag1 protein family. *DNA Seq.*, 2003, Vol. 14, no. 2, pp. 79-86.
8. Carthon B.C.I., Wolchok J.D., Yuan J., Kamat A., Ng Tang D.S., Sun J., Ku G., Troncoso P., Logothetis C.J., Allison J.P., Sharma P. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin. Cancer Res.*, 2010, Vol. 16, no. 10, pp. 2861-2871.
9. Ceeraz S., Nowak E.C., Noelle R.J. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease. *Trends in Immunology*, 2013, Vol. 34, no. 11, pp. 556-563.
10. Chemnitz J.M. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 2, pp. 945-954.
11. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, Vol. 39, no. 1, pp. 1-10.
12. Choueiri T.K., Fay A.P., Gray K.P., Callea M., Ho T.H., Albiges L., Bellmunt J., Song J., Carvo I., Lampron M., Stanton M.L., Hodi F.S., McDermott D.F., Atkins M.B., Freeman G.J., Hirsch M.S., Signoretti S. PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.*, 2014, Vol. 25, no. 11, pp. 2178-2184.
13. Collins M., Ling V., Carreno B.M. The B7 family of immune-regulatory ligands. *Genome Biol.*, 2005, Vol. 6, no. 6, p. 223.
14. Cooper Z.A., Juneja V.R., Sage P.T., Frederick D.T., Piris A., Mitra D., Lo J.A., Hodi F.S., Freeman G.J., Rosenberg M.W., McMahon M., Flaherty K.T., Fisher D.E., Sharpe A.H., Wargo J.A. Response to BRAF Inhibition in Melanoma Is Enhanced When Combined with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2, no. 7, pp. 643-654.
15. D'Souza-Schorey C., Chavrier P. ARF proteins: roles in membrane traffic and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2006, Vol. 7, no. 5, pp. 347-358.
16. Dangaj D., Scholler N. Blocking the B7-H4 pathway with novel recombinant antibodies enhances T cell-mediated antitumor responses. *Oncimmunology*, 2013, Vol. 2, no. 8, p. e25913.
17. Deeks E.D. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs*, 2014, Vol. 74, no. 11, pp. 1233-1239.
18. Dong H. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat. Med.*, 1999, Vol. 5, no. 12, pp. 1365-1369.
19. Greenwald R.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. The B7 family revisited. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 23, pp. 515-548.
20. Hashiguchi M., Kobori H., Ritprajak P., Kamimura Y., Kozono H., Azuma M. Triggering receptor expressed on myeloid cell-like transcript 2 (TLT-2) is a counter-receptor for B7-H3 and enhances T cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2008, Vol. 105, no. 30, pp. 10495-10500.
21. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Moktrin A., Koeppen H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature. Nature Publishing Group*, 2014, Vol. 515, no. 7528, pp. 563-567.



22. Hodi F.S. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2003, Vol. 100, pp. 4712-4717.
23. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urban W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, no. 8, pp. 711-723.
24. Howard T.A., Rochelle J.M., Seldin M.F. CD28 and CTLA-4, two related members of the Ig supergene family, are tightly linked on proximal mouse chromosome 1. *Immunogenetics*, 1991, Vol. 33, no. 1, pp. 74-76.
25. Ishida M., Iwai Y., Tanaka Y., Okazaki T., Freeman G.J., Minato N., Honjo T. Differential expression of PD-L1 and PD-L2, ligands for an inhibitory receptor PD-1, in the cells of lymphohematopoietic tissues. *Immunol. Lett.*, 2002, Vol. 84, no. 1, pp. 57-62.
26. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, 1992, Vol. 11, no. 11, pp. 3887-3895.
27. Jing W., Gershan J.A., Weber J., Tlomak D., McOlash L., Sabatos-Peyton C., Johnson B.D. Combined immune checkpoint protein blockade and low dose whole body irradiation as immunotherapy for myeloma. *J. Immunother. Cancer. BioMed Central Ltd*, 2015, Vol. 3, no. 1, p. 2.
28. Kakavand H., Wilmott J.S., Menzies A.M., Vilain R., Haydu L.E., Yearley J.H., Thompson J.F., Kefford R.F., Hersey P., Long G.V. Scyler RA6PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes define different subsets of MAPK inhibitor treated melanoma patients. *Clin. Cancer Res.*, 2015.
29. Kearney E.R., Walunas T.L., Karr R.W., Morton P.A., Loh D.Y., Bluestone J.A., Jenkins M.K. Antigen-dependent clonal expansion of a trace population of antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells *in vivo* is dependent on CD28 costimulation and inhibited by CTLA-4. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 155, no. 3, pp. 1032-1036.
30. Krummel M.F., Sullivan T.J., Allison J.P. Superantigen responses and co-stimulation: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on T cell expansion *in vitro* and *in vivo*. *Int. Immunol.*, 1996, Vol. 8, no. 4, pp. 519-523.
31. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, Vol. 271, pp. 1734-1736.
32. Lee H. Peripheral blood gene expression of B7 and CD28 family members associated with tumor progression and microscopic lymphovascular invasion in colon cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 136, no. 9, pp. 1445-1452.
33. Lee K.M., Chuang E., Griffin M., Khattri R., Hong D.K., Zhang W., Straus D., Samelson L.E., Thompson C.B., Bluestone J.A. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4. *Science*, 1998, Vol. 282, no. 5397, pp. 2263-2266.
34. Liang S.C., Latchman Y.E., Buhlmann J.E., Tomczak M.F., Horwitz B.H., Freeman G.J., Sharpe A.H. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, no. 10, pp. 2706-2716.
35. Linsley P.S. Distinct roles for CD28 and cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 receptors during T cell activation? *J. Exp. Med.*, 1995, Vol. 182, no. 2, pp. 289-292.
36. Loo D., Alderson R.F., Chen F.Z., Huang L., Zhang W., Gorlatov S., Burke S., Ciccarone V., Li H., Yang Y., Son T., Chen Y., Easton A.N., Li J.C., Rillema J.R., Licea M., Fieger C., Liang T.W., Mather J.P., Koenig S., Stewart S.J., Johnson S., Bonvini E., Moore P.A. Development of an Fc-enhanced anti-B7-H3 monoclonal antibody with potent antitumor activity. *Clin. Cancer Res.*, 2012, Vol. 18, no. 14, pp. 3834-3845.
37. Loos M., Hedderich D.M., Friess H., Kleeff J. B7-H3 and its role in antitumor immunity. *Clin. Dev. Immunol.*, 2010, Vol. 2010, p. 683875.
38. Maine C.J. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2014, Vol. 63, no. 3, pp. 215-224.
39. Mao Y., Li W., Chen K., Xie Y., Liu Q., Yao M., Duan W., Zhou X., Liang R., Tao M. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget.*, 2015, Vol. 6, no. 5, pp. 3452-3461.
40. Martin M., Schneider H., Azouz A., Rudd C.E. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 and CD28 modulate cell surface raft expression in their regulation of T cell function. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 194, no. 11, pp. 1675-1681.
41. Martin-Orozco N., Li Y., Wang Y., Liu S., Hwu P., Liu Y.J., Dong C., Radvanyi L. Melanoma cells express ICOS ligand to promote the activation and expansion of T-regulatory cells. *Cancer Res.*, 2010, Vol. 70, no. 23, pp. 9581-9590.
42. Masteller E.L., Chuang E., Mullen A.C., Reiner S.L., Thompson C.B. Structural analysis of CTLA-4 function *in vivo*. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 10, pp. 5319-5327.
43. McArthur G.A., Ribas A. Targeting Oncogenic Drivers and the Immune System in Melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 31, no. 4, pp. 499-506.

44. Merrill S.P., Reynolds P., Kalra A., Biehl J., Vandivier R.W., Mueller S.W. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann. Pharmacother.*, 2014, Vol. 48, no. 6, pp. 806-810.
45. Minor D.R., Chin K., Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (Ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2009, Vol. 24, no. 3, pp. 321-325.
46. Naluai A.T., Nilsson S., Samuelsson L., Gudjónsdóttir A.H., Ascher H., Ek J., Hallberg B., Kristiansson B., Martinsson T., Nerman O., Sollid L.M., Wahlström J. The CTLA4/CD28 gene region on chromosome 2q33 confers susceptibility to celiac disease in a way possibly distinct from that of type 1 diabetes and other chronic inflammatory disorders. *Tissue Antigens*, 2000, Vol. 56, no. 4, pp. 350-355.
47. Nivolumab Approved for Lung Cancer. *Cancer Discov.*, 2015.
48. Noel P.J., Boise L.H., Thompson C.B. Regulation of T cell activation by CD28 and CTLA4. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1996, Vol. 406, pp. 209-217.
49. Ohigashi Y., Sho M., Yamada Y., Tsurui Y., Hamada K., Ikeda N., Mizuno T., Yoriki R., Kashizuka H., Yane K., Tsushima F., Otsuki N., Yagita H., Azuma M., Nakajima Y. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, no. 8, pp. 2947-2953.
50. Okamura T. Roles of LAG3 and EGR2 in regulatory T cells. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, Vol. 71, Suppl. 2, pp. i96-i100.
51. Okazaki T., Maeda A., Nishimura H., Kurosaki T., Honjo T. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, Vol. 98, no. 24, pp. 13866-13871.
52. Okazaki T., Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol.*, 2006, Vol. 27, no. 4, pp. 195-201.
53. Pagès C., Gornet J.M., Monsel G., Allez M., Bertheau P., Bagot M., Lebbé C., Viguier M. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res.*, 2013, Vol. 23, no. 3, pp. 227-230.
54. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 252-264.
55. Pedoeem A., Azoulay-Alfaguter I., Strazza M., Silverman G.J., Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 153, no. 1, pp. 145-152.
56. Perkins D., Wang Z., Donovan C., He H., Mark D., Guan G., Wang Y., Walunas T., Bluestone J., Listman J., Finn P.W. Regulation of CTLA-4 expression during T cell activation. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 156, no. 11, pp. 4154-4159.
57. Phan G.Q., Yang J.C., Sherry R.M., Hwu P., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Restifo N.P., Haworth L.R., Seipp C.A., Frenkel L.J., Morton K.E., Mavroukakis S.A., Duray P.H., Steinberg S.M., Allison J.P., Davis T.A., Rosenberg S.A. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2003, Vol. 100, pp. 8372-8377.
58. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K., Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D., Salama A.K., Taylor M., Ott P.A., Rollin L.M., Horak C., Gagnier P., Wolchok J.D., Hodi F.S. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 372, no. 21, pp. 2006-2017.
59. Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loria Y., Cruz C., Bellmunt J., Burris H.A., Petrylak D.P., Teng S.L., Shen X., Boyd Z., Hegde P.S., Chen D.S., Vogelzang N.J. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature. Nature Publishing Group*, 2014, Vol. 515, no. 7528, pp. 558-562.
60. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M., Baker J., Jeffery L.E., Kaur S., Briggs Z., Hou T.Z., Futter C.E., Anderson G., Walker L.S., Sansom D.M. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*, 2011, Vol. 332, no. 6029, pp. 600-603.
61. Reichert J.M. Antibodies to watch in 2015. *MAbs*, 2015, Vol. 7, no. 1, pp. 1-8.
62. Ribas A. Clinical development of the antiCTLA-4 antibody tremelimumab. *Semin. Oncol.*, 2010, Vol. 37, pp. 450-454.
63. Ribas A., Kefford R., Marshall M.A., Punt C.J., Haanen J.B., Marmol M., Garbe C., Gogas H., Schachter J., Linette G., Lorigan P., Kendra K.L., Maio M., Trefzer U., Smylie M., McArthur G.A., Dreno B., Nathan P.D., Mackiewicz J., Kirkwood J.M., Gomez-Navarro J., Huang B., Pavlov D., Hauschild A. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2013, Vol. 31, no. 5, pp. 616-622.
64. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Hodi F.S., Hamid O., Kefford R., Weber J.S., Joshua A.M., Hwu W.J., Gangadhar T.C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R.W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus C., Postow M.A., Gergich K., Ellassais-Schaap J., Li X.N., Iannone R., Ebbinghaus S.W., Kang S.P., Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.*, 2014, Vol. 384, no. 9948, pp. 1109-1117.

65. Romano E., Kusio-Kobialka M., Foukas P.G., Baumgaertner P., Meyer C., Ballabeni P., Michielin O., Weide B., Romero P., Speiser D.E. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells *ex vivo* by nonclassical monocytes in melanoma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2015, Vol. 112, no. 19, pp. 6140-6145.
66. Rudd C.E. The reverse stop-signal model for CTLA4 function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 2, pp. 153-160.
67. Salama A.D., Chitnis T., Imitola J., Ansari M.J., Akiba H., Tushima F., Azuma M., Yagita H., Sayegh M.H., Khoury S.J. Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 1, pp. 71-78.
68. Salceda S., Tang T., Kmet M., Munteanu A., Ghosh M., Macina R., Liu W., Pilkington G., Papkoff J. The immunomodulatory protein B7-H4 is overexpressed in breast and ovarian cancers and promotes epithelial cell transformation. *Exp. Cell Res.*, 2005, Vol. 306, no. 1, pp. 128-141.
69. Schneider H., Smith X., Liu H., Bismuth G., Rudd C.E. CTLA-4 disrupts ZAP70 microcluster formation with reduced T cell/APC dwell times and calcium mobilization. *Eur. J. Immunol.*, 2008, Vol. 38, no. 1, pp. 40-47.
70. Schneider H., Martin M., Agarraberes F.A., Yin L., Rapoport I., Kirchhausen T., Rudd C.E. Cytolytic T lymphocyte-associated antigen-4 and the TCR zeta/CD3 complex, but not CD28, interact with clathrin adaptor complexes AP-1 and AP-2. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163, no. 4, pp. 1868-1879.
71. Schneider H., Schwartzberg P.L., Rudd C.E. Resting lymphocyte kinase (Rlk/Txk) phosphorylates the YVKM motif and regulates PI 3-kinase binding to T-cell antigen CTLA-4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, Vol. 252, no. 1, pp. 14-19.
72. Shin D.S., Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr. Opin. Immunol.*, 2015, Vol. 33C, pp. 23-35.
73. Sim G.C., Martin-Orozco N., Jin L., Yang Y., Wu S., Washington E., Sanders D., Lacey C., Wang Y., Vence L., Hwu P., Radvanyi L. IL-2 therapy promotes suppressive ICOS<sup>+</sup> Treg expansion in melanoma patients. *J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 124, no. 1, pp. 99-110.
74. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N., Mak T.W., Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 2, pp. 303-310.
75. Tamura H., Dan K., Tamada K., Nakamura K., Shioi Y., Hyodo H., Wang S.D., Dong H., Chen L., Ogata K. Expression of functional B7-H2 and B7.2 costimulatory molecules and their prognostic implications in de novo acute myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, no. 16, pp. 5708-5717.
76. Thompson R.H., Kwon E.D. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*, 2006, Vol. 5, no. 3, pp. 206-211.
77. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H., Brahmer J.R., Lawrence D.P., Atkins M.B., Powderly J.D., Leming P.D., Lipson E.J., Puzanov I., Smith D.C., Taube J.M., Wigginton J.M., Kollia G.D., Gupta A., Pardoll D.M., Sosman J.A., Hodi F.S. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32, no. 10, pp. 1020-1030.
78. Tringler B., Zhuo S., Pilkington G., Torkko K.C., Singh M., Lucia M.S., Heinz D.E., Papkoff J., Shroyer K.R. B7-h4 is highly expressed in ductal and lobular breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, no. 5, pp. 1842-1848.
79. Tseng S.Y., Otsuji M., Gorski K., Huang X., Slansky J.E., Pai S.L., Shalabi A., Shin T., Pardoll D.M., Tsuchiya H. B7-DC, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 193, no. 7, pp. 839-846.
80. Tumeo P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014, Vol. 515 (7528), pp. 568-571.
81. Valk E., Leung R., Kang H., Kaneko K., Rudd C.E., Schneider H. T cell receptor-interacting molecule acts as a chaperone to modulate surface expression of the CTLA-4 coreceptor. *Immunity*, 2006, Vol. 25, no. 5, pp. 807-821.
82. van der Merwe P.A., Bodian D.L., Daenke S., Linsley P., Davis S.J. CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. *J. Exp. Med.*, 1997, Vol. 185, no. 3, pp. 393-403.
83. Weber J.S., Kähler K.C., Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J. Clin. Oncol.* 2012, Vol. 30, no. 21, pp. 2691-2697.
84. Wiendl H. Human muscle cells express a B7-related molecule, B7-H1, with strong negative immune regulatory potential: a novel mechanism of counterbalancing the immune attack in idiopathic inflammatory myopathies. *FASEB J.*, 2003, Vol. 17, no. 13, pp. 1892-1894.
85. Wintterle S., Schreiner B., Mitsdoerffer M., Schneider D., Chen L., Meyermann R., Weller M., Wiendl H. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. *Cancer Res.*, 2003, Vol. 63, no. 21, pp. 7462-7467.
86. Wolchok J.D., Neyns B., Linette G., Negrier S., Lutzky J., Thomas L., Waterfield W., Schadendorf D., Smylie M., Guthrie T.Jr., Grob J.J., Chesney J., Chin K., Chen K., Hoos A., O'Day S.J., Lebbé C. Ipilimumab monotherapy

in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet. Oncol.*, 2010, Vol. 11, no. 2, pp. 155-164.

87. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 369, no. 2, pp. 122-133.

88. Yamazaki T., Akiba H., Koyanagi A., Azuma M., Yagita H., Okumura K. Blockade of B7-H1 on macrophages suppresses CD4<sup>+</sup> T cell proliferation by augmenting IFN-gamma-induced nitric oxide production. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, no. 3, pp. 1586-1592.

89. Zang X., Thompson R.H., Al-Ahmadie H.A., Serio A.M., Reuter V.E., Eastham J.A., Scardino P.T., Sharma P., Allison J.P. B7-H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, Vol. 104, no. 49, pp. 19458-19463.

90. Zhu C., Anderson A.C., Schubart A., Xiong H., Imitola J., Khoury S.J., Zheng X.X., Strom T.B., Kuchroo V.K. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, no. 12, pp. 1245-1252.

---

**Авторы:**

**Боголюбова А.В.** — младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН; кафедра иммунологии, биологический факультет, ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Ефимов Г.А.** — к.б.н., заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии, ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ; лаборатория молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

**Друцкая М.С.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов иммунитета, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

**Недоспасов С.А.** — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН; кафедра иммунологии, биологический факультет, ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Authors:**

**Bogolyubova A.V.**, Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences; Department of Immunology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Efimov G.A.**, PhD (Biology), Head, Laboratory of Transplantation Immunology, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation; Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Drutskaya M.S.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

**Nedospasov S.A.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences; Department of Immunology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 10.06.2015  
Принята к печати 30.06.2015

Received 10.06.2015  
Accepted 30.06.2015